

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Policlinique de Médecine

FACULTÉ DE MÉDECINE
Prof. Eric MARTIN

LA RESERPINE («SERPASIL»)
un alcaloïde de Rauwolfia Serpentina
dans le
traitement de l'hypertension

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

NINA CARTER MILLER
Jamaïque B. W. I.

Thèse N° 2367

Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1956

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Policlinique de Médecine

FACULTÉ DE MÉDECINE
Prof. Eric MARTIN

LA RESERPINE («SERPASIL»)
un alcaloïde de Rauwolfia Serpentina
dans le
traitement de l'hypertension

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

NINA CARTER MILLER

Jamaïque B. W. I.

Thèse N° 2367

Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1956



La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur Eric Martin, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 21 mars 1956.

Le doyen :
Fernand CHATILLON

Thèse N° 2367

Nous voulons exprimer notre profonde gratitude à notre Maître, le Professeur Eric Martin qui a bien voulu présider cette thèse et qui n'a cessé de nous apporter ses conseils judicieux.

Nous remercions vivement le Docteur E. Berthoud, chef de clinique, qui a bien voulu inspirer et diriger ce travail.

A MA MÈRE.

A MES ENFANTS.

A MA FAMILLE.

INTRODUCTION

Maintenant que quatre années se sont écoulées depuis l'introduction en Europe de la plante exotique tropicale *Rauwolfia serpentina* Benth, dont les vertus thérapeutiques étaient depuis de nombreux siècles employées aux Indes, un assez grand nombre de travaux consacrés aux résultats obtenus dans le traitement de l'hypertension ont paru dans divers pays (Indes, U.S.A., Angleterre, Allemagne, France, Suisse). Le moment nous paraît venu de tenter une étude d'ensemble de ce nouveau médicament dont notre arsenal thérapeutique s'est récemment enrichi pour lutter contre une maladie aussi répandue et jusqu'ici aussi difficile à soigner que l'hypertension.

C'est donc l'étude de la composition chimique, de la pharmacodynamie et de l'application au traitement de l'hypertension des alcaloïdes de *Rauwolfia serpentina* et principalement de son alcaloïde Réserpine ("Serpasil" Ciba), qui formera la première partie de cette thèse.

Aux nombreuses statistiques déjà publiées à ce jour, nous ajouterons l'étude de 175 cas d'hypertension auxquels le "Serpasil" fut administré à la Policlinique de Médecine de Genève. L'analyse de nos résultats constituera la seconde partie de ce travail.

PREMIERE PARTIE

La *Rauwolfia serpentina* Benth (ophioxylon serpentinum), de la famille des Apocynacées, est un buisson atteignant un mètre de hauteur qui croît dans la zone tropicale, aux Indes, où il occupe les régions humides situées aux pieds de l'Himalaya, à Java, en Birmanie, en Cochinchine, aux Philippines, en Afrique et en Amérique du Sud (Gerhard Meyer) (1). Mme A. Chatteye (2) a recensé 125 espèces de *Rauwolfia*, dont une dizaine seulement jusqu'à présent ont été étudiées du point de vue pharmacologique.

Connu aux Indes depuis des siècles et déjà mentionné dans d'anciens textes hindoux, 1000 ans avant J.-C., sous son nom sanscrit de "sarpagandha", le *Rauwolfia* y est employé depuis plus de 600 ans dans toutes les classes de la population comme antidote contre les morsures de serpent et les piqûres d'insectes, pour ses propriétés vulnérables et comme fébrifuge, puis comme neuro-sédatif hypnotique dans des états d'excitation nerveuse et mentale, d'épilepsie, d'éclampsie et plus récemment, pour ses propriétés hypotensives.

Ce furent Sen et Bose (3) en 1931 qui, les premiers, mirent en évidence l'effet hypotensif de la drogue confirmé en 1942 par les pharmacologues Chopra, Boze, Gupta et Chopra (4), les médecins Gupta, Deb et Kahali de Calcutta, l'année suivante (5), Bhatia en 1942 (6), plus tard encore, par Chakravarty, Chaudhuri et Chaudhuri (7) en 1951, puis à l'étranger par Vakil (1949), Arnold (1952), Vida (1952), Wilkins et Judson (1953), etc.

Comme hypotenseur, les tablettes d'extrait sec de racines de *Rauwolfia serpentina* atteignirent rapidement une popularité exceptionnelle : c'est ainsi qu'il se vendit aux Indes, en 10 ans, plus de 50.000.000 de tablettes ; depuis lors, cette quantité a encore augmenté et, en 1949, Vakil (8) de Bombay, pouvait écrire qu'il n'y avait en Inde pas un malade hypertendu qui n'eût

déjà été traité avec des extraits de Rauwolfia.

C'est l'écorce des racines et radicules, de couleur jaune-brunâtre et de saveur amère qui est employée. Outre des résines d'amidon, du phytostérol, des acides gras et des alcools non saturés, les racines contiennent plusieurs alcaloïdes qui forment le 1,2 - 1,6 % de la drogue totale. Étudiés par Siddiqui et Siddiqui en 1931 (9), on les divise en deux groupes:

- 1) Groupe de l'Ajmaline : bases faibles constituées par des cristaux blancs :
 - 1.- Ajmaline : C 20, H 26, O 2 N 2.
 - 2.- Ajmalinine : C 20, H 26, O 4 N 2.
 - 3.- Ajmalicine.
- 2) Groupe de la Serpentine : bases fortes constituées par des cristaux jaune-clair :
 - 1.- Serpentine : C21 H20 O5 N2.
 - 2.- Serpentine : C20 H20 O5 N2.

Outre ces alcaloïdes, on en a depuis lors découvert plusieurs autres. Leur constitution chimique a été étudiée par Raymond-Hamet : Mme Chatterjee et Bose (10), Mukherji, Robinson et Schlitter (11), Bader, Schwartz et Schlitter (12). Voici ceux que l'on connaît déjà :

- 6.- Néojmaline C20 H26 O2 N2.
- 7.- Isoajmaline C20 H26 O2 N2.
- 8.- Rauwolfia C19 H26 O2 N2.
- 9.- Serpinine.
- 10.- Réserpine C33 H40 O9 N2 hydrolysée par Dorfman et ses coll. en acide résérpique.
- 11.- Sarpagine C19 H22 O2 N2.
- 12.- Raupine C20 H26 O3 N2 découverts par Raymond-Hamet, Boden-drof et Eder, Achelis et Kroneberg, Popelak, Spingler et Kaiser, en 1953-1954.
- 13.- Raubasine.
- 14.- Raumitorine.
- 15.- Seredine, isolés par Poisson et coll. de Rauwolfia vomitaria (Afrique).
- 16.- Rauwolsine.
- 17.- Alstomine, isolés par Mezey et Uribe de Rauwolfia hirsuta (Colombie).

Comme il existe encore certainement plusieurs espèces non encore découvertes de Rauwolfia, on peut espérer découvrir encore d'autres alcaloïdes dont les propriétés soient plus puissantes que celles de ceux qu'on emploie aujourd'hui en clinique.

PHARMACOLOGIE

Etudions tout d'abord brièvement la pharmacologie des extraits totaux de *Rauwolfia serpentina* Benth, telle que l'a étudiée Kroneberg.

L'ensemble des alcaloïdes totaux de la plante exerce une action adrénolytique et sympatholytique se traduisant, en particulier, par l'inhibition des contractions de l'utérus isolé du lapin déclanchée par l'Adrénaline, l'inhibition des contractions des vésicules séminales du cobaye déclanchées par l'Adrénaline, l'inhibition de la paralysie de l'iléon et du colon de cobaye que provoque l'adrénaline, la diminution de la vasoconstriction adrénalinique des vaisseaux de l'oreille du lapin, l'inhibition de l'action adrénalinique inotrope sur le coeur isolé de la grenouille (diminution d'amplitude de la contraction systolique, troubles de la conduction et finalement, arrêt du coeur en diastole), une hypotension progressive et durable sur des chiens et des chats narcotisés, l'inhibition du réflexe dépresseur sino-carotidien ; chez le chat narcotisé à l'éther, cette action a été étudiée par Ray, Roy, Dasgupta et Werner à Calcutta, en 1953 (14). Rappelons pour mémoire que le réflexe sino-carotidien consiste en une dépression provoquée par l'augmentation artificielle de la pression dans la carotide commune après occlusion momentanée de celle-ci ou par une excitation électrique directe du sinus carotidien. Quelle que soit la méthode employée pour déclancher le réflexe sino-carotidien, on constate qu'il est atténué par les alcaloïdes totaux *Rauwolfia*.

L'atropinisation ou la vagotonie laisse persister l'hypertension et les diverses inhibitions des effets de l'adrénaline, ce qui prouve que celles-ci ne sont pas l'effet d'une excitation du parasympathique. Il ne s'agit pas non plus d'un blocage ganglionnaire, de hautes doses intra-veineuses n'influant pas l'effet de l'excitation préganglionnaire du sympathique cervical.

Les extraits totaux de *Rauwolfia* exercent, en outre, une action sédative sur la souris qui se manifeste, après plusieurs heures de latence, par une diminution de la mobilité spontanée qui dure plusieurs jours. On constate, en outre, de la bradycardie.

Les alcaloïdes totaux de *Rauwolfia* sont peu toxiques :

la dose léthale est de 40 - 60 mgr. pour le cobaye)	
60 - 80 mgr. pour le rat)	Kg. poids
363 mgr. pour la souris)	

Il est à remarquer que cette action sympatholytique et adrénolytique manque, comme on le verra plus loin, à la Résérpine.

Le rôle respectif de chaque alcaloïde n'est pas encore défini pour tous.

Les Indiens furent les premiers à reconnaître que les cinq alcaloïdes identifiés par Siddiqui et Siddiqui sont dépourvus d'effet sédatif-hypnotique (Chopra, Gupta, Bose et Chopra, 1943 (4), Gupta, Kahali et Dutt, 1944 (5), ce que confirmeront plus récemment Robinson et Schlitter, 1949 (15), puis Schlitter, Schwartz et Bader en 1950-1952 (16) et Beni et Gross constatarent, en outre, qu'ils n'ont qu'une action hypotensive faible et brève (17). C'est dire qu'ils ne sont pas identifiables avec le principe thérapeutique. C'est à l'ajmaline surtout, selon Raymond-Hamet (18) qu'appartient l'action sympatholytique et adrénolytique hypotensive et, sur le cœur, dromotrope et bathmotrope négatives. Elle est aussi connue sous le nom de Rauwolfine.

L'ajmalinine est un paralysant électif des vasoconstricteurs adrénalinosensibles. La serpentinine neutralise l'action vasoconstrictive de l'adrénaline sur le rein.

La serpentine est hypotensive aussi chez l'animal décérébré et spinal (Raymond-Hamet et Chopra aussi).

La raupine étudiée par Achelis et Kroneberg (19) a une action adrénolytique 3-4 fois plus forte que les alcaloïdes totaux du *Rauwolfia* sur les muscles lisses de l'utérus isolé de lapin et des vésicules séminales du cobaye. Elle est, en outre, hypotensive chez le chat et inhibitrice du réflexe sino-carotidien. Elle est peu toxique : La souris supporte 60 mgr. par kg. en injection intra-veineuse. La raubasine a à peu près les mêmes propriétés.

La resciamine est sympatholytique et adrénalytique ; elle inverserait, en outre, la réponse vaso-pressive à la faradisation du bout afférent du X, provoquant une forte sécrétion nasale (Cronheim et coll.).

L'analyse pharmacologique réalisa de grands progrès par l'isolement, en 1952, par Müller, Schlitter et Bein (20) d'un nouvel alcaloïde, la réserpine, dont les propriétés pharmacologiques seront étudiées, en outre, par Bein, Gross, Tripod et Meier l'année suivante (21), Trapold, Osborne et Yonkman (22), Plummer, Barret ; Wagle et Yonkman (24), Earl, Gaunt, Plummer, Schneider, Trapold et Yonkman (25) contribuèrent aussi à cette étude de l'alcaloïde qu'on peut considérer comme responsable de toute l'action thérapeutique des racines de *Rauwolfia Serpentina* Benth. Nous allons nous attarder un peu plus longtemps à l'étude de ses propriétés pharmacologiques.

1.- Action sédatrice-hypnotique.

La réserpine augmente le besoin de sommeil et provoque le sommeil chez les petits mammifères (lapin, souris, chien, chat), à la dose de 0,01 - 0,03 mgr./kg. chez le chien, de 1 - 2 mgr./kg. chez la souris. La durée d'action est exceptionnellement longue, pouvant encore s'observer après 7 jours. A la différence d'autres substances dépressives (Phénobarlital, Bromure de Na), il ne produit pas d'effet narcotique ; même à de hautes doses, comme le prouve l'absence de modifications de l'électroencéphalogramme (Schneider, 1953). Les animaux restent, en effet, sensibles à des excitations extérieures pour se rendormir ensuite. Il ne produit pas non plus d'effet analgésique et ne diminue pas le réflexe cornéen. Il agirait vraisemblablement sur les centres régulateurs de la veille et du sommeil qui sont situés dans le tronc cérébral.

La réserpine ne supprime pas et favorise même l'action convulsivante du cardiazol, de la strychnine, de l'électrochoc, de la picrotoxine, de la nicotine et du nutrazol.

Elle inhibe la stimulation psycho-motrice de la caféine, de la cocaïne et de la scopolamine et l'action anticonvulsivante de l'antine (à n'employer qu'avec précaution chez les épileptiques). Elle augmente, par contre, l'effet narcotique des barbituriques et il faut éviter de les prescrire ensemble.

2.- Action hypotensive.

Après un temps de latence prolongé (1 - 2 heures pour l'injection intra-veineuse chez l'homme), la pression s'abaisse progressivement et durablement (120 heures chez le rat hypertendu, selon Gaunt et coll., 1953).

Il ne s'agit pas d'un effet sympatholytique périphérique, comme le prouve l'absence d'action sur les vaisseaux des membres postérieurs isolés du chien, ni d'un blocage des ganglions, pas plus que d'une excitation du vague, comme le prouve l'absence d'effet sur l'hypotension due à la réserpine, du gel ou de la section des nerfs vagues.

La réserpine agirait par influence directe sur des mécanismes centraux régulateurs de la circulation.

Ray, Roy ; Dasgupta et Werner (14) ont obtenu la paralysie du réflexe sino-carotidien et Bein (26) l'inhibition des réflexes vasopresseurs par excitation électrique des voies périphériques telles que vague et sciatique. On ne sait pas encore s'il s'agit dans ce cas d'un blocage des transmissions synaptiques centrales autonomes entre voies afférentes et efférentes, ou d'une action antagoniste à celle de supposées substances vasopressives qui seraient, selon Page, Taylor et Corcoran (27), libérées lors de telles hypertensions.

3.- La réserpine provoque aussi une bradycartide sinusale à l'E.C.G. (Yonkman et coll., 1953 (pp. cit.).

L'hypotension n'est pas non plus due à une diminution de la pression cardiaque ou de son débit. Le débit et le volume-minute du coeur mesurés par la méthode de Brömser et Ranke sont manifestement et durablement augmentés et en tous cas, pas diminués (Trapold et Plummer, 1951, op. cit.). L'augmentation du débit cardiaque et du volume-minute furent aussi constatés en clinique humaine par Schuman et Freis (voir plus loin).

Il provoque par contre une forte diminution de la résistance périphérique allant jusqu'à 45 %, par vasodilatation, mais on ignore encore si c'est là un effet artériel ou artériolaire.

4.- La mesure de la pression dans le ventricule droit montre une élévation de pression à mettre en rapport avec une vasoconstriction dans le domaine de la petite circulation, tandis que l'adrénaline produit une vasodilatation de la petite circulation et une

diminution de pression dans le ventricule droit. Il s'agit donc là d'un effet sympatholytique (Kurtkramer, Gehl, Nilsson, Riecker et Ulrich (30).

5.- Action sur le centre respiratoire.

Chez l'homme, elle exerce peu d'action à doses thérapeutiques sur l'activité du centre respiratoire, la fréquence de la respiration et la saturation en O_2 dans le sang artériel et veineux. Elle diminue, en outre, la capacité réactionnelle du centre respiratoire aux excitants spécifiques (manque O_2 et augmentation de CO_2). Lors d'anoxémie, la réserpine diminue l'augmentation réflexe de fréquence et de volume respiratoire. La coramine peut rétablir la sensibilité du centre respiratoire ainsi déprimé.

6.- La réserpine n'exerce aucune action sur l'irrigation plasmatique rénale, la filtration glomérulaire, la concentration plasmatique en électrolytes Na et K, ni sur l'excrétion de ces mêmes électrolytes. La concentration urinaire de ceux-ci ne diminue pas, comme l'a démontré Moyer du Texas, en 1954 (31), dans ses études sur l'hémodynamique cardiovasculaire et rénale.

7.- Action myotique.

Le myosis, avec conservation du réflexe à la lumière, est le premier effet et le plus durable de la réserpine sur un animal non narcotisé. Cet effet ne se produit pas après la destruction du ganglion ciliaire du même côté, ni après l'application locale de réserpine ; il peut donc être considéré comme un signe de l'action centrale de la réserpine.

8.- Effet sur la régulation thermique.

Des doses sédatives élevées produisent un abaissement de la température du corps et une élévation de la température de lapins placés dans un milieu ambiant à haute température, mais ne provoquent pas d'effet antithermique sur des lapins rendus fébriles par des toxines de colibacilles (Tripod, 1953).

9.- Action sur l'activité intestinale.

Chez le chien, le chat, la souris, on constate une stimulation excitomotrice de l'intestin provoquant de la déféca-

tion et de la diarrhée à de fortes doses. La réserpine n'excite pas l'intestin grêle ou le gros intestin isolé du chien, mais à la concentration 10^{-6} , elle paralyse l'activité spontanée de l'intestin isolé et aussi, in vitro, celle de l'intestin excité par l'acétylcholine, le Ba Cl₂ et l'histamine. Elle inhibe aussi la contraction due à la nicotine sur le rectum isolé du cobaye (action sympatholytique moins forte cependant que celle du Doryl). Cette action semble indiquer qu'il s'agit d'inhibition des ganglions, des plexus de Meissner et d'Auerbach, comme c'est le cas par l'yobimbine de constitution chimique voisine.

L'action centrale complexe de la réserpine est comparable à un syndrome physiologique qui permet de déterminer le point d'attaque de la substance ; il s'agit d'un syndrome caractérisé par l'adynamie, le sommeil, le myosis, l'hypotension, la bradycardie, la paralysie de la respiration, la défécation et l'hypothermie, que Hess, de Zürich, a provoqué en 1947, par l'excitation du diencéphale.

Il est, toutefois, difficile de préciser s'il s'agit, dans le mécanisme provocateur du syndrome physiologique ou pharmacologique, d'une paralysie de centres excitateurs ou d'excitation de centres inhibiteurs, ou encore, d'une combinaison des deux actions. L'action hypotensive est pourtant due, certainement, à une sympatholyse, puisque l'atropine n'exerce pas d'action antagoniste.

En outre, on ignore encore si les voies thalamo-hypophysaires, et, par l'intermédiaire de l'hypophyse, les glandes endocrines subalternes, interviennent dans le mécanisme d'action de la réserpine.

RAUWOLFIA SERPENTINA DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION

Jusqu'à ces dernières années, et malgré l'abondance des médicaments hypotenseurs jetés sur le marché, la maladie était dépourvue de médication spécifique et les sédatifs étaient encore, avec le repos, les meilleurs remèdes dont on disposait. Mais on n'en pouvait attendre qu'un résultat très limité, ne suffisant à ramener parfois la tension à la normale qu'au stade du début.

C'est en 1931 que Sen et Bose (3) furent les premiers à expérimenter, sur le chat, les propriétés hypotensives des extraits de Rauwolfia serpentina. Chopra (32) en 1933 confirma cette découverte par ses travaux de pharmacologie, ainsi que Chopra, Gupta, Bose et Chopra, en 1942 (4).

La même année déjà, Paranjpe constatait l'amélioration de l'hypertension chez des vieillards (33), ainsi que Bhatia, en 1942 (34). En 1943, Gupta, Deb et Kahali, de Calcutta, publient de semblables succès, suivis en 1944 par l'article de Gupta, Dutt et Kahali.

En 1939 déjà, Evans et Loughnan (35) pouvaient écrire que "le Rauwolfia a donc toutes les qualités d'un médicament efficace de l'hypertension", et qu' "il s'est acquis une place définitive dans le traitement de l'hypertension". En 1949, dix ans d'expérience ont déjà enseigné à Jal Vakil de Bombay (8) que le "Rauwolfia est le médicament le plus efficace de l'hypertension". En réponse à un questionnaire adressé à 50 médecins de l'Inde, 46 répondent que Rauwolfia serpentina est, d'après leur expérience, l'hypertenseur le plus puissant.

Les préparations à base de Rauwolfia serpentina se sont introduites en Europe et en Amérique et, depuis 1952, les articles sur l'emploi de celles-ci dans le traitement de

l'hypertension se succèdent en grand nombre, après celles de Vida (36) de Stuttgart, d'Arnold, la même année (37), puis de Wilkins en 1953.

Rappelons ici que ce fut en 1952 que Müller, Schlitter et Bein isolèrent la réserpine dans les laboratoires de Ciba (20).

DOSES

La dose journalière est habituellement de 4 mgr. d'alcaloïdes totaux, parfois 8 ou 16, de 3 fois 0,25 à 3 fois 0,50 mgr. de réserpine, cette dose pouvant être augmentée jusqu'à 10 mgr. ; mais la tolérance sans effets secondaires est de 0,75 mgr., dose hélas, le plus souvent, insuffisante à amener une baisse satisfaisante de la pression. Lorsque l'effet désiré est obtenu, après quelques semaines, on peut redescendre à une dose inférieure : 0,50 - 1 mgr./j.

En cas d'hypertension aiguë, lors de toxémie gravidique, Finnerty et Sites (41) prescrivent avec de bons résultats 2,5 mgr. de réserpine intra-musculaire ou intra-veineux, toutes les 8 - 12 heures.

Certains auteurs donnent parfois les doses d'entretien de façon discontinue (1 j./2 ou 4 j./sem. ou 1 semaine sur 4, par exemple (Maz et Heyblon (42) ; Heintz et Losse fixent celle-ci à 1/3 ou 1/2 de la dose efficace au début (43).

RESULTATS

La chute de la pression s'amorce le plus souvent après quelques jours, voire même semaines, après l'institution du traitement per os : le 1er ou le 2ème jour, selon Hensler (44), du 3ème au 7ème jour pour Heintz et Losse (45), dans les 8 jours pour Arnold et Bock (46), du 4ème au 10ème jour pour Damm et Trautner (47), du 6ème au 10ème jour, pour Loeffler et ses coll. (48), après une semaine pour Vakil (8), du 4ème au 19ème jour, pour Singh (49), plus rapidement, soit en 5 heures après administration d'une dose unique de 2 - 3 mgr. (Doyle et Smik (50). Déjà après 15 - 20, lorsque la réserpine est administrée par voie intra-veineuse, apparaît une rougeur au visage, parfois accompagnée d'une légère hausse de la pression sanguine, celle-ci s'abaisse toutefois après une heure - 1/4 pour atteindre son maximum après 2 - 2 heures 1/2. En effet, par voie orale aussi, le maximum d'action demande toujours plus longtemps pour s'établir et l'on voit la pression atteindre ses valeurs les plus basses, où elle se stabilise, seulement en 1 - 3 semaines selon J. Moyer (51), du 9ème au 40ème jour d'après Singh (49).

L'amélioration des symptômes subjectifs peut précéder de plusieurs jours l'abaissement de la pression (Herbeuval, Cuny, Manciaux et Guidat (52).

L'effet peut persister quelques temps après l'interruption de la médication : 12 - 24 heures, selon Doyle et Smik (50) ; 1 - 2 sem. pour Lockett (53), 1 - 3 sem. pour Wilkins et Judson (54), 15 jours dans le 91 % des cas et 1 mois dans le 74% des cas, pour Vakil (8). La chute de pression étudiée par Vakil (op. cit. et (55), peut présenter des courbes différentes. Vakil en a identifié 6 dont voici les types et la fréquence respective:

1) Chute graduelle pendant tout le traitement	44 %
2) Plateau sans modification	16 %
3) Chute initiale brusque suivie de chute progressive	20 %
4) Plateau suivi de chute progressive	4 %
5) Chute brusque suivie de plateau	4 %
6) Chute graduelle suivie de chute brusque	4 %

On voit donc que la chute graduelle qui est la plus favorable et la mieux supportée est aussi la plus fréquente.

En outre, on constate parfois une dissociation de l'effet sur les pressions systolique et diastolique et Vakil observa ainsi dans 13 % des cas une amélioration portant sur la seule pression systolique et dans 5 % sur la seule pression diastolique. 16 % et 8 % respectivement dans la statistique de Heintz et Losse (56), 12 % chez Löffler.

On observe aussi des hausses de pression systolique ou diastolique paradoxale sous l'effet de la médication, dans la proportion de 10 à 15 % des cas.

La tension rétinienne baisse dans la grande majorité des cas :

81 % dans la statistique de May et Heyblon (op. cit.) qui enregistraient 84 % de résultats pour la pression systolique.

Et voici maintenant les statistiques sur l'ensemble des résultats obtenus par la thérapeutique au Rauwolfia de l'hypertension par les divers auteurs consultés (nous sommes obligés de réduire le pourcentage à un seul chiffre d'ensemble sans entrer dans tout le détail de chaque statistique et sans différencier les résultats selon le type d'hypertension, pour le moment).

	<u>Nombre de cas</u> <u>Amélioration</u>	
Wilkins et Judson (op.cit.)	100	33 %
Loeffler et coll. (op. cit.)	51	36 %
Buchs P. (57)	40	40 %
Joiner et Kauntze (58)	16	40 %
Arnold et Bock (op. cit.)	44	45 %
Damm et Traüttner (op. cit.)	44	45,5 %
Moyer (op. cit.) rauwiloid		46,5 %
Lèvesay, Moyer et Miller	43	46,5 %
Hughes, McConn, Dennis, Moyer (59)	62	47 %
Herbeuval et coll. (op. cit.)	35	50 %
Hensler (op. cit.)	60	52 %

	<u>Nombre de cas</u>	<u>Amélioration</u>
Moyer (op. cit.) réserpine		53 %
Finnerty et Sites (op. cit.)	91	56 %
Doyle et Smirk (op. cit.)	32	60 %
Klanggraber, Heintz et Losse	134	63 %
May et Heyblon (op. cit.)	72	65 %
Jahm et Leutschafft (60)	83	66 %
Locket (op. cit.)	39	67 %
Vida (op. cit.)		68 %
Meyer - Leddin (61)		69 %
Watschinger		70 %
Vakil (op. cit.)hypertensions essentielles	50	72 %

Les résultats s'établissent à une moyenne générale de 54,5 %. Seule l'association de réserpine et d'apréso-line (64,5 %) ou de rauwolfia et de hexamethonium (92 %) selon Livesay, Moyer et Miller (op. cit.) donnent des résultats supérieurs. Si le Rauwolfia peut être prescrit dans tous les cas d'hypertension, aussi bien néphrogène que compliquée d'artériosclérose, avec complications cardiaques ou rénales, essentielle ou nerveuse, les résultats sont cependant excellents surtout pour les hypertensions légères, labiles dues à un déséquilibre neuro-végétatif avec tachycardie chez les sujets jeunes et pour les hypertensions essentielles qui réagissent dans 72 % des cas selon la statistique de Hensler (op. cit.). La réponse est moins bonne dans les cas d'hypertension ancienne ou maligne, lorsqu'il y a des lésions compliquées d'artériosclérose ou sur l'hypertension néphrogène.

En effet, lorsque le système artériel périphérique a conservé son élasticité, le remède qui provoque une augmentation du débit cardiaque et du volume-minute, ainsi qu'une diminution de la résistance périphérique, augmente l'irrigation des organes périphériques. Tandis que lorsque les artères périphériques n'ont plus leur élasticité, le médicament entraîne une diminution du volume-minute et abaisse la pression aux dépens de l'irrigation des organes périphériques du fait que les artères périphériques ne peuvent se dilater. Il est alors juste de parler d'hypertension compensatoire (Schumann (62)). Le pronostic est plus sombre en cas de décompensation cardiaque et d'insuffisance rénale déjà constituée. Les effets secondaires désagréables se rencontrent avec une fréquence variable, assez rarement à des doses inférieures à 0,75 mgr./j., dose, il est vrai, généralement insuffisante à abaisser la pression. Ils augmentent dans de fortes proportions avec des doses plus élevées que 2 mgr./j. de serpasil et on ne constate que très rarement une augmentation de l'hypotension avec des doses supérieures qu'on n'a donc aucune raison d'essayer.

Voici quels sont les effets secondaires désagréables qu'on observe le plus souvent (par ordre de fréquence habituelle) :

Assoupissement, fatigue, somnolence, abattement, lourdeur des jambes, lassitudes (ce symptôme diminue cependant par accoutumance après quelques semaines et peut disparaître si l'on abaisse la dose, une fois la chute escomptée de la pression obtenue, au niveau de 0,75 mgr./j., congestion de la muqueuse nasale avec gêne de la respiration (elle cède dans la moitié des cas à l'éphédrine ou à un autre décongestionnant).

Symptômes digestifs : naudées, vomissements, anorexie, diarrhée (le plus souvent, cependant, cela se borne à une augmentation de fréquence des défécations qui combattent souvent heureusement la constipation habituelle), céphalées, vertiges, évanouissements, polyurie, nycturie, cauchemars.

A noter qu'on n'observe pas de collapsus orthostatique, comme avec d'autres médicaments.

En cas de surdosage, on a pu observer de l'agitation, de l'injection conjonctivale, des frissons, des éblouissements (Doyle et Smirk, op. cit.).

L'apparition de ces inconvénients nécessite dans 1/10 des cas l'interruption momentanée du traitement qu'on peut reprendre après quelques jours à des doses moindres et encore efficaces. Souvent, une simple diminution de la dose suffit à entraîner la disparition de ces inconvénients.

En outre, il est à remarquer que, de tous les remèdes combattant l'hypertension, le *Rauwolfia* est celui qui est supporté avec le moins d'effets secondaires, soit fréquents, soit graves. Le remède est, en général, bien toléré, il ne produit pas d'accoutumance, ce qui permet de le prescrire pendant de très longues périodes. (Vakil a pu le prescrire pendant 2 et 5 ans de suite, sans observer aucun signe d'intolérance ni du côté du foie, ni du côté des reins, ni de l'hématopoïèse). Il n'entraîne pas non plus de besoin ou de manie et de fortes doses peuvent être supprimées du jour au lendemain, sans aucun inconvénient, la pression ne remontant que progressivement à un niveau supérieur, sans toujours retrouver le niveau d'avant le traitement.

L'amélioration des symptômes subjectifs est assez fréquente (75 % selon P. Buchs, 68 % selon Vida, 32 % selon Hensler). Celle-ci peut souvent précéder l'abaissement de la pression, elle lui est le plus souvent parallèle.

Les céphalées, les vertiges, les palpitations, les douleurs précordiales, la constipation si elle existe, sont le plus souvent améliorés. De plus, l'hypertendu inquiet et irritable retrouve le calme et un bon sommeil ; il éprouve un bien-être manifeste, son appétit augmente ainsi que son poids, dans 50 % des cas selon Hughes, Dennis, McConn, Ford et Moyer (op. cit.). L'angor, l'insuffisance cardiaque peuvent s'améliorer dans la moitié des cas. Par contre, l'électrocardiogramme, s'il peut présenter parfois une diminution de la dénivellation ST ne s'améliore guère, pas plus que l'image du funfus où l'on peut cependant constater l'amélioration des spasmes, de l'oedème et des hémorragies, à défaut de la disparition de la sclérose artériolaire et du signe du croisement.

La réserpine a les mêmes effets que les extraits totaux et les divers auteurs ne voient habituellement pas d'avantages à prescrire l'un plutôt que l'autre. Jahn et Leutschaff, cependant, constatent une baisse de la pression plus forte avec les alcaloïdes totaux qu'avec la réserpine, dans la proportion de 80-90 % contre 50-70 % des cas.

Alors que la réserpine n'a pas de contre-indication, il faut être prudent dans l'administration des alcaloïdes totaux en cas de sclérose cérébrale ou de néphrosclérose grave entraînant d'importants troubles de l'irrigation des organes, sinon on s'expose au risque d'un collapsus. D'ailleurs, ces formes réagissent mal.

Quels que soient les résultats obtenus, il faut continuer la médication en se souvenant que l'arrêt du traitement est tôt ou tard accompagné d'un retour de la pression à des valeurs supérieures et que l'amélioration obtenue n'est pas une guérison.

Si l'effet obtenu lors d'une cure s'efface, on peut toujours soumettre le malade à une seconde cure avec le même succès, comme Vakil en fit l'expérience.

SECONDE PARTIE

Désireux de recueillir des impressions personnelles de l'efficacité des extraits de *Rauwolfia serpentina*, nous avons soumis un grand nombre de sujets hypertendus de la Policlinique de Médecine de Genève à un traitement de réserpine sous la forme de Serpasil (Ciba).

Il faut d'emblée insister sur le fait que nous nous sommes trouvés dans des conditions d'expérience fort différentes de celles de la plupart des études précédentes ; en effet, celles-ci concernent habituellement des malades hospitalisés, jouissant d'un repos complet et de nombreux auteurs, tel Martini (40), réclament un repos préliminaire de 3 semaines au lit avant l'instauration de la thérapeutique hypotensive.

Au contraire, les sujets que nous avons traités étaient soignés ambulairement à notre consultation générale. C'est dire qu'ils continuaient leur vie de famille, parfois leur vie professionnelle, avec tout ce qu'elles comportent de soucis, de tracas, de contrariétés et d'ennuis. C'est dire que les contrôles de tension étaient effectués après un déplacement à pied ou en tramways à travers la ville, souvent après une longue attente dans la salle d'attente. C'est dire, enfin, qu'aucune affirmation ne peut être faite en ce qui concerne la régularité de la prise du médicament et que bien souvent, les malades avouaient quelques omissions.

En raison de ces circonstances, les résultats que nous apportons sont donc sujets à caution ; on peut s'attendre à ce qu'ils soient moins favorables que les réponses obtenues par un traitement hospitalier.

De telles conditions d'expérience ont cependant l'avantage de donner une idée exacte de ce qu'on peut attendre d'un traitement hypotenseur dans la pratique courante. C'est pourquoi, il nous a paru intéressant d'apporter le fruit de nos recherches.

MATERIEL D'ETUDE

Au hasard des consultations de la P.M., nous avons décidé de traiter par le Serpasil (réserpine Ciba) 175 sujets dont la TAH systolique était constamment au-dessus de 16,5 mm/Hg. et la TAH diastolique supérieure à 9,0 mm/Hg.

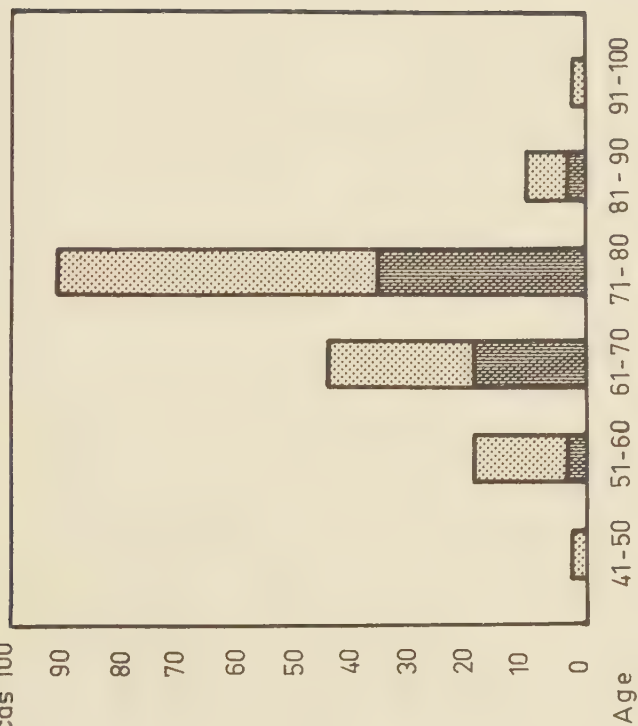
Sexe : Le groupe de 175 sujets hypertendus traités se composait de 148 femmes et 27 hommes.

Une pareille inégalité entre les deux sexes provient de deux raisons : d'une part, la proportion plus grande de femmes qui fréquentent la Polyclinique de Médecine ; d'autre part, l'incidence plus forte de l'hypertension dans le sexe féminin au-dessus de 60 ans.

Age : Le tableau ci-dessous indique les différents groupes selon l'âge. La catégorie la plus forte se situe entre 71 et 80 ans, suivie de celle entre 61 et 70 ans ; ces deux catégories forment à elles seules le 78 % des cas traités (Tableau I).

La grande prépondérance de vieillards dans notre statistique ne permet pas d'attendre des résultats spectaculaires d'un traitement hypotenseur, car l'on sait que l'hypertension des personnes âgées est moins accessible aux influences thérapeutiques.

Nombre de cas 100



cas traités (175)

cas traités spécialement (65)

TYPE D'HYPERTENSION

Aucun cas d'hypertension rénale ou endocrinienne ne se trouvait parmi les différents cas étudiés. Ceux-ci étaient tous du type essentiel. Pour un grand nombre d'entre eux, cette hypertension essentielle se complique d'artériosclérose. L'examen ophtalmoscopique du fond d'oeil a été pratiqué dans 91 cas ; selon les critères de Keith et Wagener, ils peuvent être classés de la manière suivante :

Type I	:	50 cas
Type II	:	30 cas
Type III	:	10 cas
Type IV	:	1 cas

METHODE DE TRAITEMENT

L'administration de Serpasil par voie orale fut la méthode de traitement pour tous les cas qui nous intéressent. Ce traitement commençait toujours de la façon suivante par chaque médecin traitant :

Serpasil 0,1 4 x 1 augmentant jusqu'à 6 x 1 en cas de tolérance, avec contrôle hebdomadaire de la TAH ; doses augmentées jusqu'à 4 x 0,25 mg. pour être ensuite diminuées ou alors augmentées jusqu'à 8 x 0,25 mg., suivant les symptômes subjectifs présentés, l'intolérance et les résultats obtenus sur la TAH.

Avant d'exposer les résultats obtenus, nous voudrions rapporter brièvement deux observations cliniques à titre d'exemples.

CAS I.- Obs. No 3247 (Tableau II).

A.L. Cet homme âgé de 63 ans, hypertendu depuis 1949, se plaint de vertiges, de mouches volantes, parfois aussi de douleurs dans la région précordiale, sans relation avec les efforts.

<u>Coeur</u> :	Auscultation :	bruit pur et régulier.
	Pouls	: 84 régulier.
	T A H	: 20 / 12
	E C G	: normal.

L'examen ophtalmoscopique révèle des artères légèrement spastiques et des veines élargies. Pas de foyer, ni d'hémorragie. T A R 45.

Avant traitement Traitement Serpasil Après traitement

cm. Hg 26

24

22

20

18

16

14

12

10

8

6

4

Semaines

4

8

12

16

20

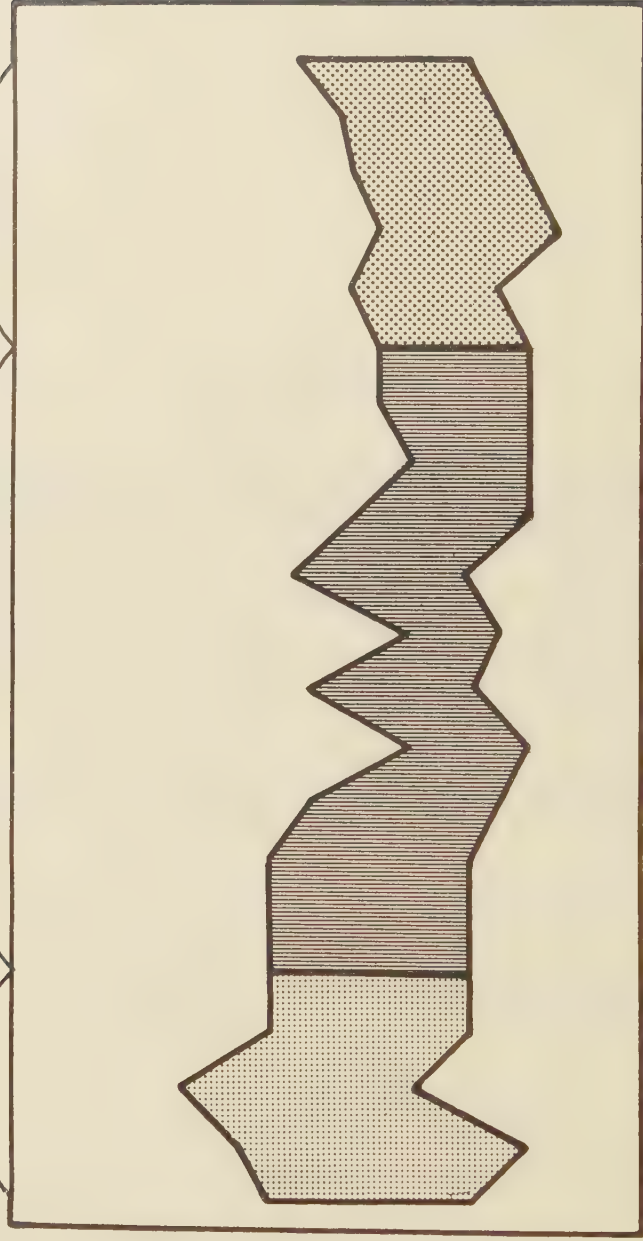
24

28

32

36

40



Pendant la période d'observation préliminaire qui dure environ 4 mois, la tension artérielle oscille entre 20/12 et 17/10 cm/Hg.

23 octobre 1953 : début du traitement par Serpasil.

T A H 17/10.

Serpasil : 0,1 mg. 2 jours, 3 x 1, puis 3 x 2.

Régime sans sel.

11 novembre 1953 : nette amélioration des symptômes subjectifs, en particulier des vertiges. T A H reste à 17/10.

4 décembre 1953 : légère diminution de la tension : T A H 15.5/9.

Par la suite, la tension continue à baisser avec pourtant une poussée à 16/10. Ce chiffre n'est pas dépassé et la TAH baisse jusqu'à 13/8.

Les vertiges réapparaissent un jour sur trois.

Maux de tête irréguliers et passagers, mais en diminution, grâce au Serpasil.

20 octobre 1954 : un nouvel examen ophtalmoscopique révèle des vaisseaux sans aucune particularité.

2 décembre 1954 : cessation du traitement par Serpasil. La tension reste basse. Une petite hausse : 16/10 seulement.

CAS II.- Obs. No 2321. (Tableau III)

M.D. Cette femme, âgée de 61 ans, est soignée pour l'hypertension depuis 6 ans. Maux de tête et vertiges depuis une année. Enflure des mains depuis peu de mois, enflure des chevilles dans la journée et le soir.

Est actuellement surtout gênée par les maux de tête. Se plaint également de manque d'appétit, de douleurs dans l'hypochondre droit, de mouches volantes, de bourdonnements, de fourmillements dans le pied droit. Dyspnée d'effort.

<u>Coeur</u> :	Auscultation :	petit souffle systolique irradiant vers les vaisseaux du cou.
	Palpation :	5ème espace, 2 travers de doigts en dehors de la ligne médio-claviculaire.
	Bruits :	réguliers.
	E C G :	dans les limites de la normale.
	Pouls :	7.6, régulier.
	T A H :	23.5 / 14.

Avant traitement Traitement Serpasil Après traitement

cm. Hg 28

26

24

22

20

18

16

14

12

10

8

6

4

Semaines

4

8

12

16

20

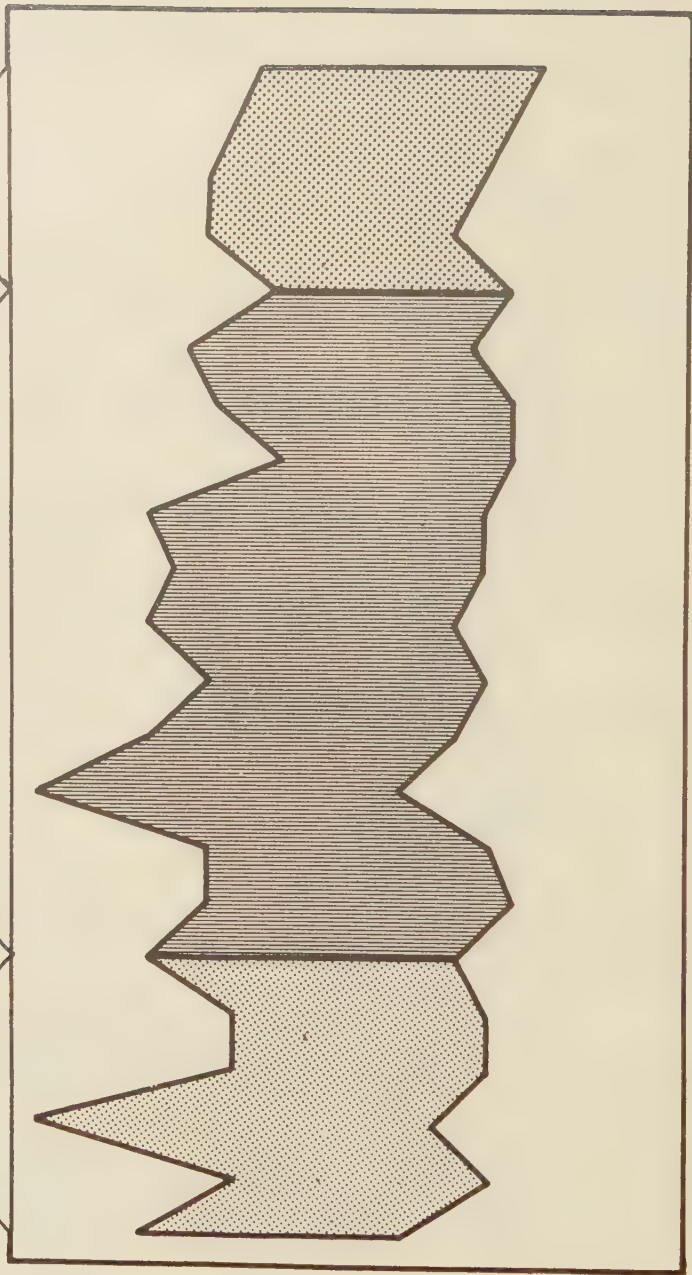
24

28

32

36

40



L'examen ophtalmoscopique révèle des vaisseaux minces. Il n'y a pas d'hémorragie ou autres lésions hypertensives visibles.

Pendant la période d'observation préliminaire qui dure environ 6 ans, la tension artérielle diastolique et systolique reste élevée : maximum 27/13, minimum 15/9.5.

12 janvier 1954 : début du traitement par Serpasil à raison de 1 mg., puis 1.5 mg. par jour. T A H 23/12.

23 janvier 1954 : T A H 21/10. La pression baisse nettement. Moins de vertiges et moins de céphalées, mais la fatigue et l'inappétence persistent.

La tension continue à baisser. La malade cependant ne prend pas régulièrement le Serpasil en raison de son travail. On note alors une hausse de tension avec céphalées légères. La cure de Serpasil continue, la patiente le tolérant bien.

Les doses sont augmentées progressivement jusqu'à 8 x 0,25 mg. par jour. La pression baisse lentement, mais nettement jusqu'à 18.5/10. La malade se sent beaucoup mieux. Ainsi encouragée, elle prend régulièrement son Serpasil et les symptômes subjectifs, vertiges disparaissent presque complètement.

16 juillet 1955 : nouvel examen ophtalmoscopique. Il n'y a plus de lésions hypertensives.

Après le traitement avec Serpasil, la tension reste basse : 21/12 et 18.5/9.

RESULTAT DU TRAITEMENT

1.- Effet sur les troubles subjectifs.

	Nombre de cas	Disparu	Diminué	Station- naire	Aggravé
Céphalées	49	29	18	1	1
vertiges	47	28	19	-	-
mouches volantes	35	29	6	-	-
bourdonnements	35	22	12	-	1

Sur les 175 cas, 66 % de ceux-ci virent les symptômes subjectifs disparaître après les premières semaines de traitement au Serpasil. La disparition de ces symptômes se prolongea assez longtemps, parfois jusqu'à six mois. Cependant, quelques patients se plaignirent du retour des symptômes subjectifs et plus spécialement des céphalées. Après un sérieux interrogatoire, on a pu toutefois établir qu'approximativement le 90 % de ces cas avaient arrêté de prendre leur médicament ou du moins ne le prenaient plus régulièrement ; ceci pour des raisons assez vagues.

Ce manque de précision créa certaines difficultés pour établir l'efficacité de notre traitement. Mais à la reprise du traitement au Serpasil, on peut affirmer qu'une amélioration nette et définitive se fit sentir quant aux symptômes subjectifs.

2.- Effet sur la TAH.

Les variations de la TAH furent spécialement étudiées sur 65 cas. On calcula la moyenne de 5 TAH avant que le traitement au Serpasil ne soit commencé ; puis on calcula aussi la moyenne de la TAH pendant le traitement. La différence des deux moyennes calculées avant et pendant le traitement donna les résul-

tats suivants, divisés en trois groupes :

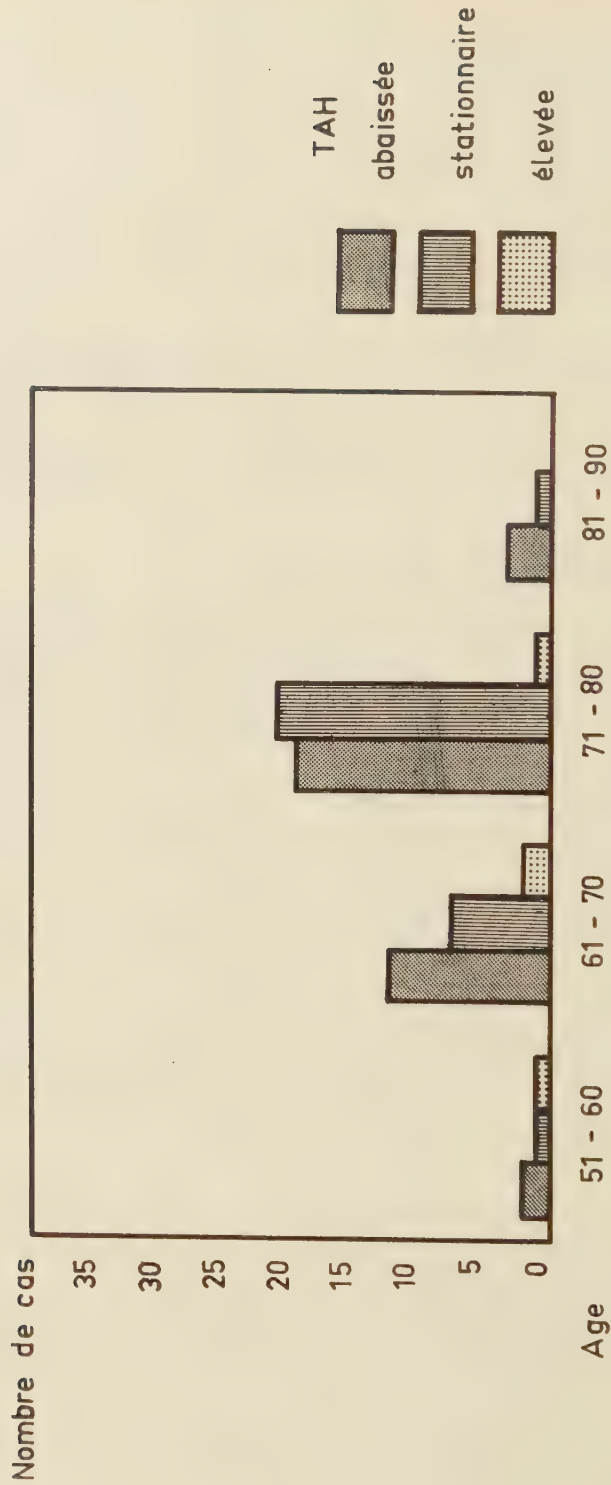
- a) TAH abaissée lorsque la différence est égale ou inférieure à $- 1 \text{ cm/Hg.}$
- b) TAH stationnaire lorsque la différence est située entre $- 0,9$ et $+ 0,9 \text{ cm/Hg.}$
- c) TAH élevée lorsque la différence est égale ou supérieure à $+ 1 \text{ cm/Hg.}$

L'ensemble des résultats obtenus furent assez bons, puisque seuls 4 cas sur 65 virent la TAH augmenter après traitement, tandis que 31 cas la virent descendre et 30 rester stationnaire.

La baisse maximum systolique fut $- 9.0$ et diastolique $- 2.6$. (L.R. Cas No 2794).

3.- Résultats selon l'âge.

En étudiant les résultats selon l'âge, il est intéressant de voir que les meilleurs se situent entre 61 et 70, en se basant sur la diminution de la TAH. Entre 71 et 80, le pourcentage d'amélioration est un peu inférieur ; le nombre de tensions abaissées y est moins grand (Tableau IV).



4.- Résultats selon la TAH initiale.

D'après notre tableau (Tableau V), les résultats les moins bons du traitement au Serpasil seraient ceux dont la TAH se trouve à 16.5 - 18.4. Les TAH stationnaires ou élevées y furent plus nombreuses que les TAH abaissées.

Dans le groupe 18.5 - 20.4, les résultats ne furent également pas bons, les cas demeurés stationnaires ayant été nettement plus nombreux que les cas abaissés.

A partir du groupe 20.5 - 26.4, les résultats allèrent en s'améliorant ; le nombre de cas dont la TAH fut diminuée fut toujours supérieur au nombre de cas stationnaires ou augmentés.

Les résultats les meilleurs se situèrent dans le groupe 22.5 - 24.4. Là, aucune augmentation de la TAH et le nombre de cas demeurés stationnaires fut nettement supérieur.

5.- Résultats selon le fond d'oeil.

D'après le fond d'oeil, la quasi totalité des cas indiqués sur notre tableau (Tableau VI) se trouvait dans les groupes I et II. Les résultats furent pauvres dans le groupe I, les cas stationnaires et diminués se trouvant à égalité.

Des résultats un peu meilleurs se trouvèrent dans le groupe II, les cas abaissés dominant les cas stationnaires. Aucun cas n'eût sa TAH augmentée.

Les groupes III et IV furent malaisés à interpréter, le nombre de cas étant trop réduits pour permettre une comparaison.

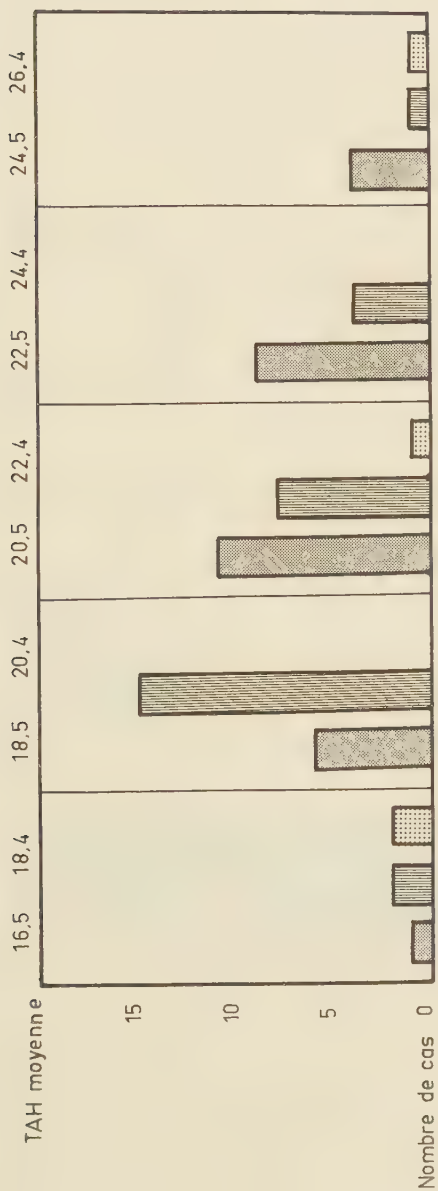
6.- Effets sur le fond d'oeil.

Les effets sur le fond d'oeil furent difficiles à préciser, car la plupart des cas ne subirent qu'un seul examen, rendant par conséquent toute comparaison impossible.

Sur les 6 cas ayant subi 2 ou 3 examens, 2 cas requérèrent une amélioration ; le reste se maintint stationnaire.

7.- Effets secondaires.

Les effets secondaires furent très rares. 7 cas souffrirent de diarrhée. Il fut toutefois malaisé de savoir si cet état provenait du Serpasil, car les malades se plaignirent également d'autres ennuis gastriques. 5 cas montrèrent une somnolence marquée. 11 cas souffrirent de nausées sans vomissements. Ces effets secondaires disparurent lorsque les doses de Serpasil furent diminuées.





RESULTAT de 65 CAS

Nom	Sexe	Age	F.O.	TAH Moyenne avant $\bar{x}$	TAH Moyenne pendant $\bar{x}$	Ecart Systolique	Ecart Diastolique
J.M.	f.	78	I	20.5 / 9.5	20.1 / 9.8	- 0.4	+ 0.3
B.L.	f.	74	III	18.3 / 9.8	17.5 / 9.04	- 0.8	- 0.76
B.M.	f.	67	I	22.7 / 12.1	20.95/10.35	- 1.75	- 1.75
M.B.	f.	72	-	18.9 / 10.2	18.1 / 10.5	- 0.8	+ 0.3
A.B.	h.	62	I	19.5 / 10.9	19.2 / 10	- 0.3	- 0.9
V.V.	h	71	II	25.6 / 10.6	20.3 / 9.1	-5.3	- 1.5
L.J.	f.	78	I	20.1 / 10.5	19.9 / 10.5	- 0.2	- 0
E-B.	f.	74	I	23.9 / 11.7	21.5 / 12.8	- 2.4	+ 1.1
C.C.	f.	81	I	21.8 / 13.8	20.3 / 12	- 1.5	- 1.8
C.Z.	h.	70	I	18.7 / 9.5	19.5 / 9.3	+ 0.8	- 0.2
E.R.	h.	74	II	22.4 / 12.2	21.3 / 9.8	- 1.1	- 2.4
I.D.	f.	59	I	17.6 / 10	19.5 / 8.6	+ 1.9	- 1.4
J.C.	f.	77	II	21.2 / 9.6	22.5 / 10.4	+ 1.3	+ 0.8

RESULTAT de 65 CAS

<u>Nom</u>	<u>Sexe</u>	<u>Age</u>	<u>F.O.</u>	<u>TAH Moyenne avant tt</u>	<u>TAH Moyenne pendant tt</u>	<u>Ecart Systolique</u>	<u>Ecart Diastolique</u>
S.B.	f.	60	I	19.2 / 10.4	19.7 / 10	+ 0.5	- 0.4
B.B.	f.	65	II	25.2 / 12.4	24.3 / 12.7	- 0.9	+ 0.3
J.T.	f.	71	I	19.3 / 9.6	19 / 8.8	+ 0.3	- 0.8
L.J.	f.	81		21.3 / 10.7	21.4 / 10.7	+ 0.1	0
M.T.	f.	73	II	19.5 / 11.2	16.8 / 9.5	- 2.7	- 1.7
M.R.	f.	70	I	24.5 / 10.2	20.6 / 9.9	- 3.9	- 0.3
D.P.	f.	71		18.8 / 10.2	16.2 / 9.5	- 2.6	- 0.7
A.C.	f.	65	I	18.4 / 10.3	18.3 / 9.6	- 0.1	- 0.7
E.G.	f.	73	I	19.8 / 10.6	19.4 / 9.8	- 0.4	- 0.8
L.B.	f.	66.	I	21.7 / 11.1	20.6 / 9.9	- 1.1	- 1.2
L.D.	f.	70	I	23.2 / 12.4	23.6 / 10.2	+ 0.4	- 2.4
H.G.	f.	71	I	21.2 / 10.4	19.7 / 10.3	- 1.5	- 0.1
J.M.	f.	72	II	20.8 / 11.5	21.1 / 11.7	+ 0.3	+ 0.2

RESULTAT de 65 CAS

<u>Nom</u>	<u>Sexe</u>	<u>Age</u>	<u>F.O.</u>	<u>T₁H Moyenne avant $\frac{H}{t}$</u>	<u>T₁H Moyenne pendant $\frac{H}{t}$</u>	<u>Ecart Systolique</u>	<u>Ecart Diastolique</u>
A.V.	f.	71	I	19.8 / 12.6	20.4 / 11.1	+ 0.6	- 1.5
M.L.	f.	70	III	19.5 / 9.7	19 / 9.2	- 0.5	- 0.5
J.3.	f.	57	II	21.8 / 12	20 / 9.8	- 1.8	- 2.2
F.E.	f.	72	II	21 / 8.8	21.6 / 9.7	+ 0.6	+ 0.9
J-C.	f.	66	I	16.5 / 9.2	17.7 / 8.8	+ 1.2	- 0.4
L.B.	f.	76	I	23 / 11.6	21.2 / 9	- 1.8	- 2.6
L.R.	f.	69	I	26.3 / 11.2	17.3 / 8.8	- 9.0	- 2.4
M.D.	f.	61	I	22.7 / 12.2	21.6 / 11.3	- 1.1	- 0.9
M.K.	f.	76	II	24.6 / 12.8	22 / 10.3	- 2.6	- 2.5
A.B.	f.	71	I	22.6 / 10.4	23.4 / 10.6	+ 0.8	+ 0.2
L.L.	f.	72	I	21.6 / 12.1	21.2 / 11.6	- 0.4	- 0.5
J.R.	f.	81	normal	24 / 10.8	21.7 / 9.7	- 2.3	- 1.1
L.D.	f.	78	I	23.4 / 10.8	23.6 / 10	+ 0.2	- 0.8

RESULTAT de 65 CAS

<u>Nom</u>	<u>Sexe</u>	<u>Age</u>	<u>F.O.</u>	<u>TAH Moyenne avant μ</u>	<u>TAH Moyenne pendant μ</u>	<u>Ecart Systolique</u>	<u>Ecart Diastolique</u>
C.L.	h.	80	I	19.2 / 10.4	18.3 / 9.9	- 0.9	- 0.5
R.F.	f.	76	I	23.9 / 11.2	22 / 9.8	- 1.9	- 1.4
C.S.	f.	55	IV	22.8 / 13	21 / 10.8	- 1.8	- 2.2
A.M.	f.	69	I	20.3 / 10.5	19.1 / 9.2	- 1.2	- 1.3
L.D.	f.	68	-	21.7 / 11.6	19.9 / 12.1	- 1.8	+ 0.5
M.Z.	f.	72	I	19.8 / 10.5	18. / 8.7	- 1.8	- 1.8
G.A.	f.	73	-	20.1 / 11.4	19.3 / 11.3	- 0.8	- 0.1
O.B.	f.	67	I	24.5 / 11.9	26.2 / 12.2	+ 1.7	+ 0.3
L.B.	f.	75	-	23.8 / 13	22.7 / 12	- 1.1	- 1.0
E.Z.	f.	75	I	22.2 / 11.6	23 / 11.2	+ 0.8	- 0.4
A.B.	f.	62	I	20.2 / 10.2	19.2 / 10.1	- 1 / 0	- 0.2
H.N.	f.	80	II	20.7 / 10.8	20.2 / 10	- 0.5	- 0.8
A.F.	f.	66	I	23.2 / 11.4	21.1 / 11.1	- 2.1	- 0.3

RESULTAT de 65 CAS

<u>Nom</u>	<u>Sexe</u>	<u>Age</u>	<u>F.O.</u>	<u>TAH Moyenne avant tt</u>	<u>TAH Moyenne pendant tt</u>	<u>Ecart Systolique</u>	<u>Ecart Diastolique</u>
L.Z.	f.	64	I	22.5 / 13.2	21.9 / 11.5	- 0.6	- 1.7
C.R.	f.	72	II	21.7 / 11.8	19.9 / 10.1	- 1.8	- 1.7
M.B.	f.	74	I	18.8 / 10.4	18.6 / 9.3	- 0.2	- 1.1
M.B.	f.	71	-	19.1 / 10.6	19.8 / 10.5	+ 0.7	- 0.1
R.M.	f.	66	R.d.p.	19.2 / 11.1	17.1 / 10	- 2.1	- 1.1
J.T.	f.	74	I	20.8 / 10	17.3 / 8.5	- 3.5	- 1.5
M.S.	f.	72	Vaisseaux en bon état pr l'âge de la malade	20.5 / 10	19.2 / 9	- 1.3	- 1.0
L.B.	f.	85	-	22 / 9.4	20.4 / 8.6	- 1.6	- 0.8
L.Y.	f.	73	-	20.2 / 9.7	21 / 9.75	+ 0.8	+ 0.5
E.R.	h.	80	I	18.5 / 10.4	18.2 / 10	- 0.3	- 0.4
L.D.	f.	72	I	21.8 / 12	22.5 / 11.8	+ 0.7	- 0.2
M.D.	f.	68	-	21.4 / 10.4	19 / 10.2	- 2.4	- 0.2
A.D.	f.	67	-	18.4 / 9.5	16.3 / 8.2	- 2.1	- 1.3

CONCLUSION

L'abondante littérature médicale concernant les effets hypotenseurs des alcaloïdes de *Rauwolfia serpentina*, dont nous avons dégagé les traits essentiels dans la première partie de ce travail, renferme principalement des opinions favorables à ces produits, opinions étayées par des documents concluants.

Notre impression personnelle du Serpasil est moins optimiste ; certes, notre statistique porte les chiffres de 66 % d'amélioration subjective et de 48 % d'abaissement des moyennes de TAH systolique. Mais il faut remarquer que nous avons classé dans les résultats favorables de nombreux cas pour lesquels la chute tensionnelle est discrète ; rares sont les sujets dont les moyennes tensionnelles ont baissé de plus de 2 cm/Hg. pour la systolique ; exceptionnels sont les malades dont la pression est revenue à des chiffres normaux sous l'effet du Serpasil.

Notre déception s'explique partiellement par deux circonstances ; d'une part, nous avons traités, en grande prépondérance, des sujets âgés, souvent artérioscléreux et il est bien connu que cette catégorie d'hypertension est beaucoup moins facilement influencée par toute thérapeutique hypotensive que celle des hypertensions essentielles de l'âge moyen. D'autre part, le mode de traitement strictement ambulatoire que nous avons adopté diminue également les chances de succès de toute tentative thérapeutique.

Quoi qu'il en soit, nous ne saurions adopter l'opinion de Wakil affirmant que les extraits de *Rauwolfia serpentina* représentent le médicament le plus efficace de l'hypertension. Leur valeur hypotensive est certainement inférieure à celle de certains ganglioplogiques, en particulier, de l'hexamethonium et de ses dérivés.

Mais la Réserpine a sur ces produits l'avantage inestimable de sa remarquable tolérance. C'est à ce titre de médication hypotensive mineure, mais parfaitement supportée, qu'elle mérite d'entrer dans notre arsenal thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

- 1.- GERHARD MEYER : Ueber Rauwolfia serpentina, eine neue Droge in der Behandlung des Hochdrucks, Deutscher Apotheker Zeitung, 24, 435 - 1952.
- 2.- CHATTERJEE, A. Mme : Rauwolfia serpentina in der Hochdruckbehandlung. Wiener Med. Woche, 1953, 23, 430.
- 3.- SEN et BOSE, K.: (Indian Medical World, 1931, 2, 194) : Modern chemistry has enabled us to find out the "active principle" of a vegetable drug.
- 4.- CHOPRA, R.N., GUPTA, J.C., BOSE, B.C. et CHOPRA, I.C. : Alkaloids of Rauwolfia : A comparative study of their pharmacological action and their role in experimental hypertension. Indian J. med. Res. 30, 319 (1942).
- 5.- GUPTA, J.C., DEB, A.K. et KAHALI, B.S. : Preliminary Observations on the Use of Rauwolfia Serpentina Benth in the treatment of Mental Disorders. Indian Med. Gaz. 1943, 11, 78.
- 6.- BHATIA, B.B. : L'effet hypotensif de la Rauwolfia Serpentina Benth. J. Indian Med. Assoc. II, 262 (1942).
- 7.- CHAKRAVARTY, N.K., CHAUDURI, M.N. et CHAUDURY, R.N. : Rauwolfia Serpentina in Essential Hypertension. Indian med. Gaz. 76, 348 (1951).
- 8.- VAKIL R.J. : Brit. Heart J. II, 350 (1949).
- 9.- SIDDIQUI, S.S. et SIDDIQUI, R.H. : The chemistry of Rauwolfia Serpentina Benth. J. Indian chem. Soc. 8, 667 (1931).

- 10.- RAYMOND-HAMET, C.R. : Soc. Biol., 1940, 134 : 94. Sur quelques propriétés physiologiques de la Serpentine, alcaloïde cristallisé du Rauwolfia serp. Benth.
- 11.- MUKHERJI, D., ROBINSON, R., et SCHLITTER, E. : Experientia, 5, 215 (1949) : Chemistry of Ajmaline Rauwolfia of Van Stalie and Steenhauer.
- 12.- BADER, F. et SCHWARTZ, H. : Helv. chim. Acta, 35, 1, 94 (1952).
- 13.- SCHLITTER, E. et SCHWARTZ, H. : Helv. chim. Acta, 33, 1463 (1950).
- 14.- DORFMAN, L., HEUBNER, C.F., MAC PHILLAMY, H.B., SCHLITTER, E. et SAINT ANDRE, A.F. : Experientia, vol. LX-X. 1953, p. 368 : On the Constitution of Reserpine from Rauwolfia Serpentina Benth.
- 15.- RAY, G.K., ROY, P.K., GASGUPTA, S.R. et WERNER, G. : Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 219, 310 (1953).
- 16.- (Same as 11.)
- 17.- SCHLITTER, E., SCHWARTZ, H., BADER, F. : Helv. chim. Acta, 35, 271 (1952).
- 18.- BEIN, H.J. et GROSS, F. : Verh. dtsche Ges. Kreisf. Forschung (1953).
- 19.- RAYMOND-HAMET, C.R. : Acad. Sc. 209, 1939, p. 384 et 599, 211, 1940, p. 414 ; C.R. Sc. Bio. 132, 1939, 213 et 135, 627, 1941.
- 20.- ACHELIS, J.D. et KRONEBERG, G. : Raupin, ein neuse Alkaloïd aus Rauwolfia serpentina Naturwissenschaften, Berlin, 12, 34 (1953).
- 21.- MULLER, J.M., SCHLITTER, E. et BEIN, H.J. : Reserpin, der sedative Wirkstoff aus Rauwolfia serpentina Benth, Experientia, 8, 338, 1952.
- 22.- BEIN, H.J., GROSS, F., TRIPOD, J. et MEIER, R. : Experimentelle Untersuchungen Über Serpasil (Reserpin), ein neues, sehr wirksames Rauwolfia Alkaloid mit neuartiger Zentraler Wirkung. Schw. Med. Wschr. 83, (42), 1007-1012, 17 oct. 1953.

- 23.- TRAPOLD, J.H., OSBORNE, M. et YONKMAN, F.F. : Fed. Proc. 12, 373 (1953).
- 24.- PLUMMER, A.J., BARRETT, W.E., WAGLE, G. et YONKMAN, F.F. : Fed. Proc. 12, 357 (1953).
- 25.- EARL, A.E., GAUNT, R., PLUMMER, A.J., SCHNEIDER, J.A., TRAPOLD, J.H. et YONKMAN, F.F. (en impression).
- 26.- BEIN, H.J. : Zur Pharmakologie des Reserpin eines neuen Alkaloide aus Rauwolfia Serpentina Benth. Experientia, 9, 107 (1953).
- 27.- PAGE, TAYLOR et CORCORAN : A Hormonal Neurogenic Vasopressor Mechanism. Arch. Int. Med. 88, 1 (1951).
- 28.- MEIER, R. et TRIPOD, J. : (en impression).
- 29.- SCHULER, W. : Cité par les auteurs de 21.
- 30.- KURTKRAMER, H., GEHL, Nils Johan NILSSON, Gerhard RIECKER et Karl J. ULRICH : Die adrenolytischen u. zentralen Wirkungen von Extrakten aus Rauwolfia serpentina. Phys. Institut Marburg : Klinische Moschr. 31, 41/42 Heft, 1er nov. 1953, 992-995.
- 31.- MOYER, J.H. : Cardiovascular and renal Hemodynamic response to Reserpine (Serpasil) and clinical Results of using this Agent for the treatment of Hypertension. Annals New York Academy of Sciences, supplied by Ciba products, Inc. Summit N.J.
- 32.- CHOPRA, R.N., GUPTA, J.C. et MUKERJEE, S.N. : Ind. J. med. Res. 32, 183 (1933) : The Pharmacological Action of Rauwolfia Benth.
- 33.- PARANJPE, A.S. : Med. Bull. 10, 135 (1942) : Sunstances influencing Blood Pressure.
- 34.- BHATIA, B.B. : Indian J. med. Assoc. II, 262 (1942).
- 35.- EVANS, W. et LOUGHNAN, O. : Brit. Heart I., I, 199 (1939).
- 36.- VIDA, F. : Behandlung der Hypertonie mit der indischen Rauwolfia serpentina. Die Medizinische, 37, 13 sept. 1952.

- 37.- ARNOLD, O.H. et BOCK, K.D. : Neuere Ergebnisse über medikamentöse Behandlung der arteriellen HYPERTONIE.
Dtsche Mediz. Wschr. 15, 565-568, 12 juin 1954
et 24, S. 879 - 883, 10 April 1953.
- 38.- AYMAN, D. : J. A. M. A., 96 : 1852, 1931.
- 39.- KAPERINICK, J.S. : Am. Heart J., 26, 610 (1943).

